UNIVERSITÉ PARIS V (RENÉ DESCARTES)

FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

ANNÉE 1984

THESE

Pour l'obtention du diplôme d'Etat de

DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

par

Mademoiselle CLAUDINE GARD

Le 11 décembre 1984

Titre :

DEUX PLANTES MEDICINALES D'ORIGINE MEDITERRANEENNE L'ARTICHAUT ET L'OLIVIER USAGE ANCESTRAL ? THERAPEUTIQUE DE L'AVENIR ?

JURY : Monsieur le Professeur P. DELAVEAU , Président
Monsieur le Professeur R. R. PARIS
Madame M. BRUM

8 - ETUDE PHARMACOLOGIQUE

Selon les conclusions des travaux pharmacologiques, on s'accorde généralement à classer l'artichaut parmi les plantes à impact hépato-rénal ; avec des propriétés diurétiques, stimulantes et protectrices de la cellule hépatique ; actives sur le métabolisme de l'azote et de l'urée hypocholestérolémiantes, hypolipémiantes.

On considère que ces propriétés découlent de la synergie des divers constituants chimiques

8.1. Effet diurétique

L'artichaut utilisé depuis longtemps en médecine populaire, pour ses propriétés hépatiques, figure également sur la longue liste des plantes employées empiriquement comme diurétiques.
En effet, l'activité sur la diurèse a été retrouvée au cours de plusieurs études.
De nombreux principes actifs semblent alors prendre part à cette action. BALANSARD en 1952 étudie "les principes actifs des diurétiques hépato-rénaux", en particulier ceux de l'artichaut.
Il constate alors qu'aux doses thérapeutiques, chez l'Homme, l'administration des sels des acides glycolique et glycérique détermine une diurèse. En fait, ces sels d'acides exercent leur action sur l'élimination chlorurée et azotée, sur l'azotémie et sur la cholestérolémie.
Ils n'agissent en général qu'après un temps de latence (jusqu'à 48 heures) et sont actifs per os.
En 1953, BERNARD et LALLEMAND effectuent l'étude pharmacologique d'un extrait aqueux de feuilles d'artichaut par expérimentation sur le Chien.
Chaque jour, les urines sont recueillies, mesurées et analysées.
L'urée est dosée par l'hypobromite de soude au moyen d'un uréomètre de BOURRIEZ et les chlorures par la méthode de CHARPENTIER et VOLHARD. Ils constatent alors que :

a/ L'action diurétique de l'extrait aqueux de feuilles d'artichaut est manifeste (le volume des urines émises est doublé)

b/ L'élimination des chlorures et des phosphates urinaires est variable et semble être seulement la conséquence de la polyurie.

c/ L'excrétion de l'urée est sensiblement augmentée, et les taux d'élimination observés sont supérieurs à la normale.

d/ Si l'extrait est administré en une seule fois ou de "façon" fractionnée, il ne paraît pas y avoir de différence quant à la modification de la diurèse.

Le retard de l'activité souligne déjà que l'action n'est pas seulement rénale, mais encore tissulaire et sourtout hépatique.
En 1971, PARIS et MOYSE imputent l'activité diurétique de l'artichaut à la présence de dérivés flavoniques, de cynarine (0,50 g p. 100 g de plantes sèches) et de sels minéraux en fortes proportions (12 p. 100 de potassium et magnésium)
En 1972, MORTIER étudie l'augmentation de la diurèse, due à l'administration d'un extrait butanolique de feuille d'artichaut ou d'un mélange d'acides et acides - alcools chez le Rat, puis chez le Lapin (par injection intraveineuse dans la jugulaire). Il montre alors l'effet diurétique du mélange quaternaire : acides malique, citrique, succinique et hydroxyméthyl acrylique (=H.M.A.) (10 mg / kg ââ) ; par contre celui de la cynarine seule serait presque nul.
Par l'étude du bilan ionique urinaire, MORTIER conclut à une diurèse physiologique sans modification profonde du bilan urinaire, en remarquant toutefois une légère dilution de l'urine à la fin de l'effet hyperdiurétique.
BOGAERT (1973) effectue des études parallèles conduisant aux mêmes conclusions.

8.2. Action antibactérienne - action antivirale

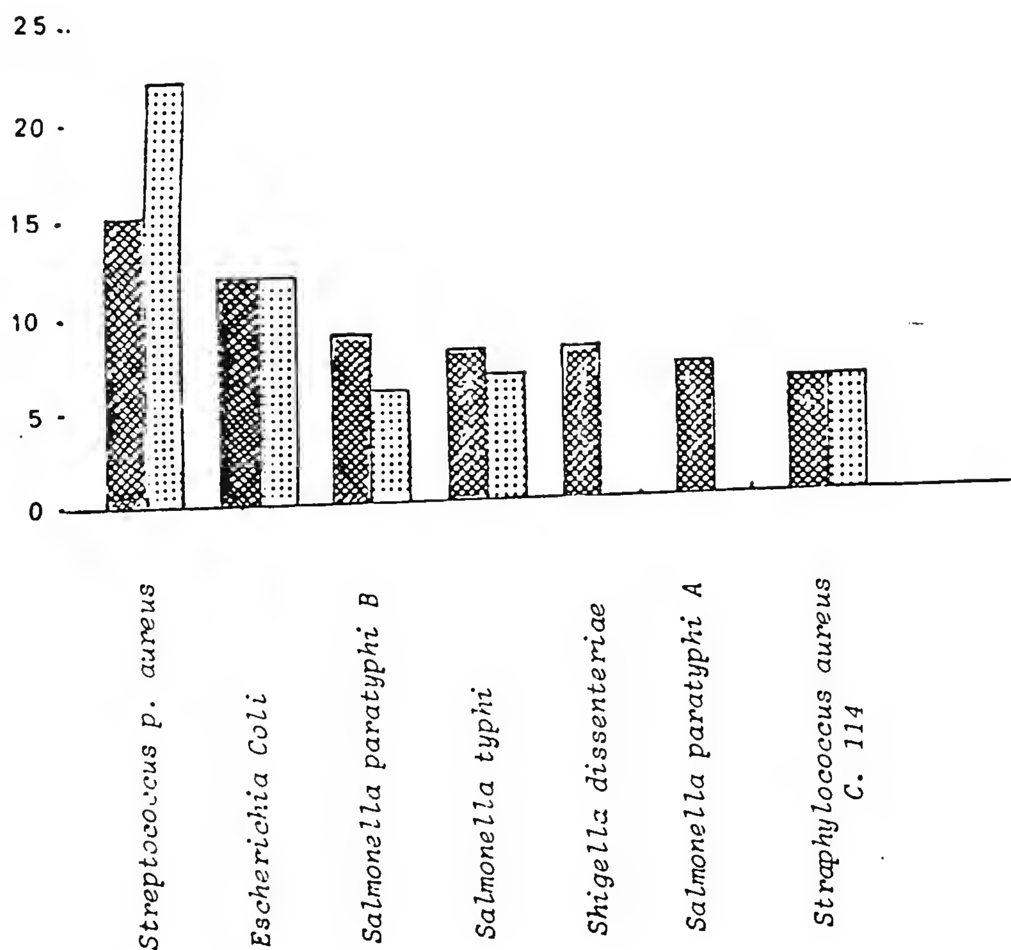
Comme l'acide caféique et l'acide chlorogénique (DUQUESNOIS 1957), la cynarine possède in vitro, aux doses de 0,025 à 1 p. 1000, un effet antibactérien vis à vis des germes gram + et -.
(Figure n° 6)
Il est à noter que la cynarine seule possède une action spécifique vis à vis de Shigella dysenteriæ et Salmonella paratyphi A.
Bien que ces activités ne se manifestent plus in vivo, la molécule présente encore dans ces conditions une action antivirale vis à vis du virus Influenza P.R.8 (POLLIKOF, LIBERMANN, COCHRAN, PASCALE, 1965).
Selon BOGAERT (1973), l'H.M.A présente une faible action toxique vis à vis de quelques bactéries et de quelques levures. Il semble qu'il puisse contribuer à renforcer les effets antibactériens de la cynarine.
Toutefois, ces activités antibactériennes et antifongiques restent faibles, sauf vis à vis du streptocoque.

8.3. Effet protecteur vis à vis de certains toxiques

8.3.1. Rôle détoxicant vis à vis du Pentobarbital

Le rôle détoxicant de l'extrait d'artichaut a été mis en évidence dès 1939 par TIXIER, sans qu'il ait pu être attribué à un principe actif en particulier.
En 1970, CRUZ-OTEO réalise des expériences sur le Chien et la Souris, et note par administration d'un extrait purifié de Cynara scolymus L. (CHOPHYTOL*) une diminution de la durée de la narcose induite par le pentobarbital (en injection I.V.). Des observations analogues ont été effectuées par JONDET sur la Souris, la même année.
En 1972, MORTIER selon la méthode utilisée par JONDET, étudie l'activité détoxicante des divers acides et acides-alcools, ainsi que des extraits butanoliques d'artichaut. Il constate alors une diminution importante du temps de narcose induite par le pentobarbital. Cette diminution est plus

inhibition en mm



Cynarine à 1 ‰

Acide caféique 1 ‰

Figure n° 6 : Comparaison de l'action antibactérienne in vitro de la cynarine et de l'acide caféique (MORTIER 1972)

importante après l'injection du mélange d'acides que celle observée après l'administration de CHOPHYTOL*, et MORTIER note des variations importantes du temps de latence précédant le sommeil (celui-ci s'installe plus rapidement chez les animaux traités par rapport aux animaux témoins, mais par contre la narcose semble moins profonde et dure moins longtemps).

Il est probable que, comme pour le CHOPHYTOL, ce mélange d'acides et l'extrait butanolique agissent au niveau du foie sur la biotransformation du pentobarbital en deux métabolites :

L'acide éthyl - 5 (hydroxy - 3 methyl butyl - 1) barbiturique

l'acide éthyl - 5 (carboxy - 3 methyl propyl - 1) barbiturique

L'accélarétion du métabolisme du pentobarbital, après injection de ces mélanges d'acides ou extrait, serait peut-être en rapport avec l'augmentation du taux des coenzymes NADP et $NADPH_2$, mis en évidence dans le foie de Rat après traitement par CHOPHYTOL* (JOUANY 1965).

BOGAERT, en 1973, complète ces études en injectant en plus de l'acide hycroxyméthylacrylique (H.M.A.).

Enfin, comme OTEO et JONDET, MORTIER et BOGAERT constatent que l'action s'atténue lorsque les animaux reçoivent des doses plus importantes d'acides.

8.3.2. Rôle protecteur vis à vis de l'alcool éthylique

Celui-ci a été étudié en 1972 par MORTIER et en 1973 par BOGAERT.

Ces deux auteurs déterminent dans un premier temps la DL 50 de l'alcool éthylique, selon la méthode de REED et

HUENCH (totaux cumulatifs).
DL 50 éthanol = 5,6 d'alcool absolu / kg d'animaux.
MORTIER détermine alors la DL 50 de l'éthanol après protection par CHOPHYTOL*. Dans ces conditions, il constate que la DL 50 augmente nettement, et passe alors à 7,2 g / kg.
Après protection par le mélange d'acides ; la DL 50 obtenue est 7,1 g / kg.
Après protection par l'extrait butanolique :
DL 50 = 6,8 g / kg
BOGAERT étudie en plus la DL 50 après protection pour l'H.M.A.
DL 50 = 7 g / kg
L'H.M.A., le mélange artificiel ou naturel d'acides organiques... semblent donc posséder une action protectrice assez importante vis à vis de l'alcool éthylique.
BOGAERT et MORTIER montrent, en outre, que la protection maximale des animaux est obtenue avec le mélange quaternaire : acide succinique - acide malique - acide citrique et H.M.A., chacun à la dose de 2,5 mg / kg.
D'autre part, les observations déjà effectuées pour le pentobarbital sont confirmées : plus la quantité d'acides organiques injectée augmente, plus l'effet protecteur diminue.
On note alors combien est importante la question des doses et des proportions respectives des acides en mélange. Les effets détoxicants optimum ne se manifestant que pour des doses inscrites dans une étroite fourchette, en dehors de laquelle les effets s'atténuent.

8.4. Effet cholérétique et amphocholérétique

L'artichaut agit sur la cholérèse en stimulant la production de pigments biliaires et de cholestérol, mais aussi sur l'amphocholérèse : il régularise, en effet, le flux biliaire expérimentalement modifié par l'administration d'un hypercholérétique (solution de déhydrochlolate de sodium) ou d'un hypocholérétique (l'azide de sodium).
BREL (1930) constate l'efficacité de l'artichaut dans le traitement de l'ictère, puis les travaux de CHABROL et alii (1931) mettent en évidence des propriétés cholérétiques énergiques (le volume biliaire quadruple sous l'influence de l'infusé de feuilles) ; BERNARD et LALLEMAND (1953), PREZIOZI et LOSCALZO (1938), CAVANNA et ROCHIETTA (1964), MICHAUD (1964) étudient également ces propriétés (le plus souvent par la méthode de fistulisation biliaire).
L'activité cholérétique de la cynarine a été établie depuis longtemps : la cynarine est un cholérétique vrai.
MORTIER (1972), BOGAERT (1973) pensent que cette activité est également due à des acides - alcools et LIETTI (1977) l'attribue en plus à un dérivé mono caféyl quinique : l'acide chlorogénique.
D'autre part, BOGAERT (1973) montre que la cynaropicrine n'a pas d'effet cholérétique direct, ni d'ailleurs d'effet amphocholérétique la "théorie des signatures" est alors prise à défaut.

8.5. Activité hypocholestérolémiante et hypolipémiante

L'étude des propriétés hypocholestérolémiantes du Cynara scolymus L. et de la cynarine a fait l'objet de nombreux travaux.
En particulier, nous pouvons citer ceux de ECK et DESBORDES (1934), LEGRAND (1948) et SAMOCHOWIEC (1959).
En 1952, BERNARD et LALLEMAND attribuent cet effet aux sels de l'acide glycolique.
PREZIOSI (1962) observe à son tour par des expériences sur le triton en hypercholestérolémie, l'action hypolipémiante de l'hypocholestérolémiante de la cynarine.
En 1970, DORIGO et FASSINA précisent le mode d'action de la cynarine en montrant que grâce à sa structure polyphénolique, cette molécule interfère, par un mécanisme d'inhibition, avec les hormones induisant la lipolyse.

Enfin en 1977, LIETTI confirme ces propriétés en effectuant des expérimentations sur les Rats. Il travaille à partir soit d'un extrait total, soit d'un extrait purifié d'artichaut.
Toutefois HECKERS, DITTMAR, SHMAHL et HUTH, la même année, étudient l'effet de l'administration de cynarine aux doses de 250 mg et 750 mg par jour chez des patients atteints d'hyperlipoprotéinémie de types II a et II b. Les concentrations sanguines du cholestérol et des triglycérides au bout de 3 mois de traitement n'ont pas changé de façon significative. La cynarine administrée per os n'a donc pas d'effet hypolipémiant ches les hyperlipoprotéinémiques de type II.
SCHEFFLER et SCHWARTZKOPFF (1980) nous rappellent que la cynarine est un agent antilipémiant recommandé dans le cas d'hypercholestérolémie ne possédant pratiquement aucun effet secondaire indésirable ; chez l'homme elle augmente, d'autre part, la secrétion biliaire et l'élimination fécale des acides biliaires.

8.6. Autres propriétés de la feuille d'artichaut

D'après BREL (1930), l'artichaut peut également rendre de réels services en thérapeutique antipaludique, associé à la quinine, lors des accès, ou seul en période d'accalmie.

RAVINA (1934) relate également des résultats remarquables dans le traitement du syndrome néphrotique.

Selon TIXIER (1937), une action sur le métabolisme azoté et sur celui de l'urée qui permet d'améliorer rapidement les manifestations cliniques de l'arthrite.

Elle agit contre l'envahissement graisseux de la cellule hépatique et maintient intacte la fonction glycogénique du foie (LAPORTE, 1938).

Une action régénératrice sur le foie a été mise en évidence par MAROS, RACZ, KATONAI et KOVACS chez le Rat partiellement hépatectomisé, en 1966

Une activité cytostatique de la cynaropicrine a été étudiée par GONZÁLEZ, DARIAS, ALONSO, BOADA et FERIA chez les Composés des îles Canaries (1978) et en particulier chez Centaurea (1980) par GONZÁLEZ, DARIAS, ALONSO et ESTÉVEZ.

Des propriétés fébrifuges.

9 - UTILISATIONS THERAPEUTIQUES ET FORMES D'EMPLOI

L'artichaut est beaucoup plus exploité en France, à titre pharmaceutique, que dans d'autres pays d'Europe comme la Belgique ou la Grande-Bretagne (BEZANGER - BEAUQUESNE 1980).
D'autre part, la feuille d'artichaut est employée en liquoristerie, en particulier en Italie pour son amertume. Cette dernière lui confère des propriétés apéritives rarement exploitées de nos jours (Cinar).

9.1. Proposé traditionnellement dans :

- Insuffisance hépatique , ictère, cirrhose.
- Hypercholestérolémie.
- Artériosclérose et signes associés (vertiges, bourdonnements d'oreilles, céphalées, mouches volantes, sensations de doigts morts...).
- Etat pléthorique, arthritisme.
- Affections hépato-rénales.
- Néphrites aigues ou chroniques.
- Excès d'urée sanguine.
- Goutte, rhumatisme.
- Lithiase urinaire.
- Hydropisie.
- Paludisme (médication d'appoint).

9.2. Formes d'emploi

- La plante (VALNET 1976)

(Vente de plante faible à l'officine)

Infusion de feuilles : 3 à 5 g pour 250 ml d'eau et par jour avant les repas.

Extrait hydro-alcoolique : 0,20 g à 1 g par jour aux repas, en particulier sous des formes plus élaborées (dragées, pilules, gélules...).

- Teinture

10 gouttes 2 à 3 fois par jour.

- Spécialités (BEZANGER - BEAUQUESNE 1975)
(et mise à jour)

AROMABYL *	Phytorama
ARTIBILINE *	D'Arty
ARTICERINE *	Sauba
ASCLERINE *	Métadier
CALMEFI *	Brichard
CANOL *	Jolly et Jatel
CHARDENOL BOUCAWE *	Protexine
CHOLARTYL *	Aspro - Nicholas
CHOPHYTOL *	Rosa - Phytopharma
CUREPAR *	Fabre
DEPUROGENE *	Lisoseptine
DIGESTIVAL *	Valda
FICATINE *	S.I.F.A.P.
FLAVISERYL *	Laboratoires de recherches thérapeutiques
GLYCOBYL *	Amido
HEPANEPHROL *	Biosédra

HEPATO GOUTTES *	Cooper
HEPATOFLORINE *	Lehning
HEPATOREX *	Cooper
HEPAX *	Upsa
HIGALEX *	Lafon
INSUFEX K. *	Société Pharmaceutique du Boulonnais
MARTENOL BOUCAWE *	Protexine
PRO-LAXYL *	Delobelle
REGUBIL *	Paillusseau
ROMARINEX - CHOLINE *	Liposeptine
TETRASODINE *	Adrian - Marinier
TISANE DES FAMILLES *	Laboratoires modernes
VEGELAX *	Laboratoires Biologiques de l'Ile de France
VITALYNE *	Minerva

- Nébulisats - Poudre de feuille

TITREX	Vernin
ARKOGELULES	Arkopharma
GLOBAROME	Expansion Aromatique Française

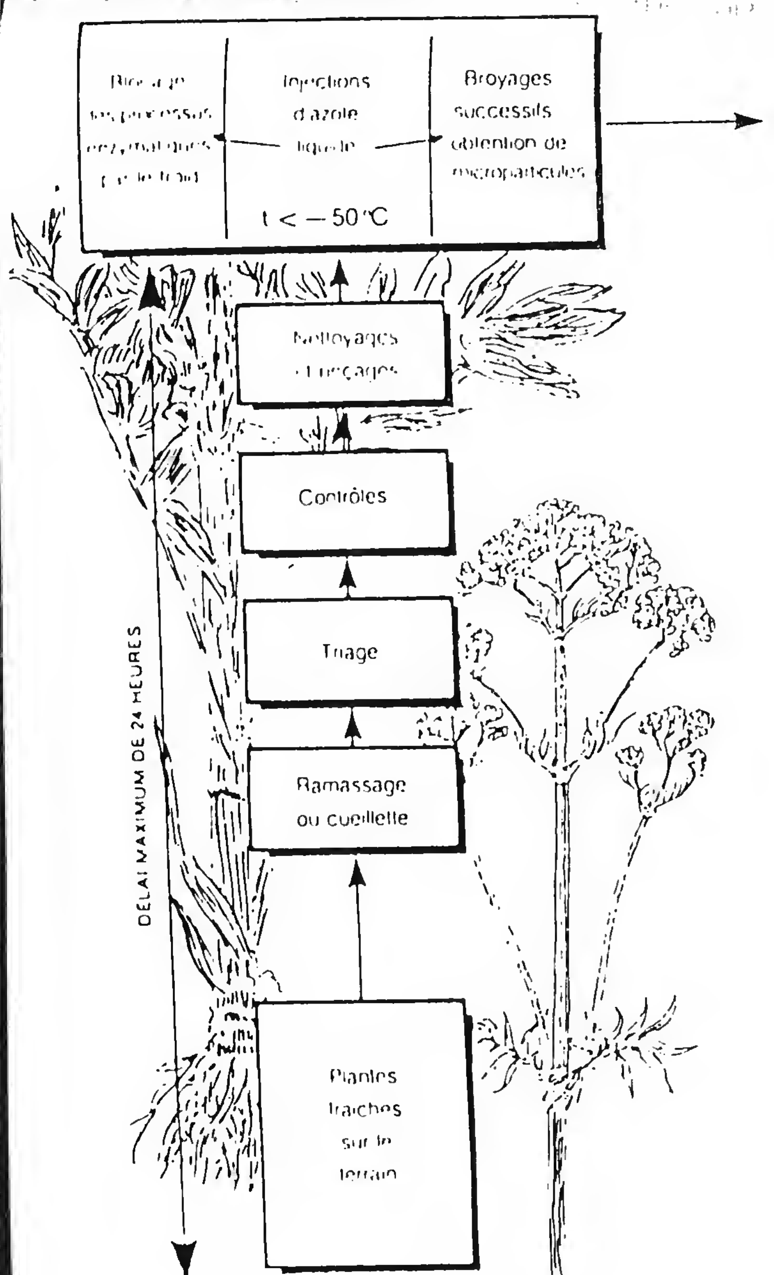
- Les S.I.P.F. d'artichaut

(Suspensions Intégrales de Plantes Fraîches) Vaillant - Defresne

Il s'agit de suspensions de particules végétales dans une solution alcoolique, préparées à partir de plantes fraîches grâce à un nouveau procédé de conservation préservant l'intégralité de la plante et maintenant les caractéristiques de la plante fraîche (Figure n° 7)

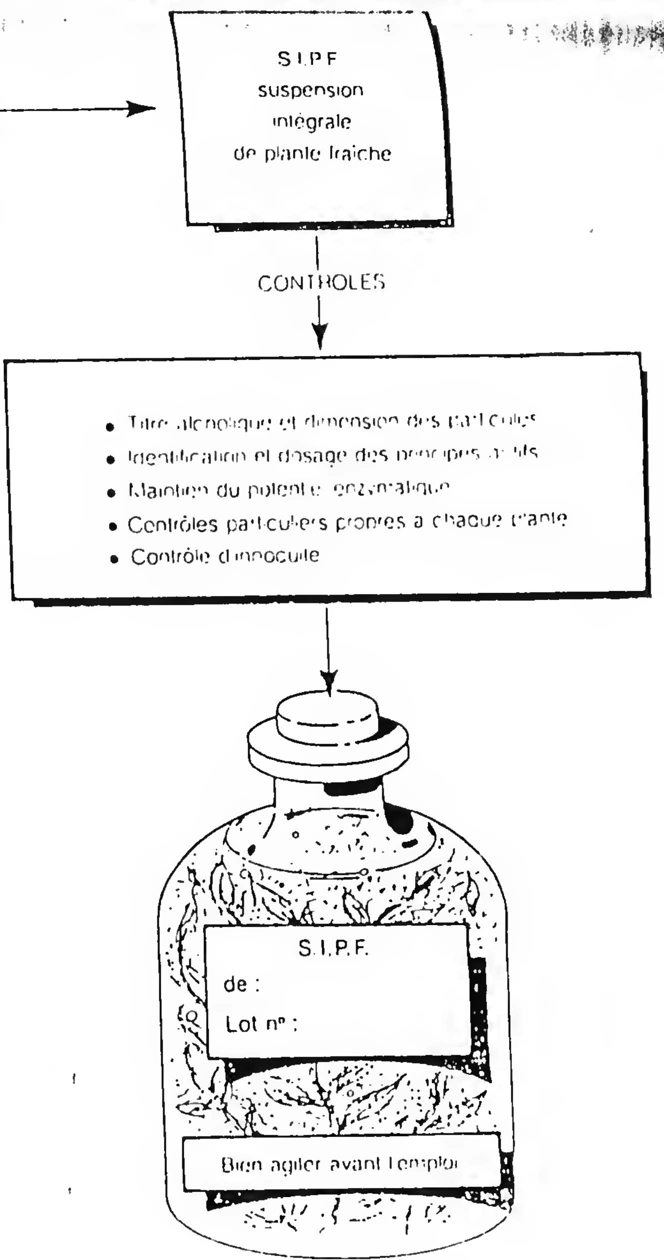
Il s'agit d'une forme galénique présentant à la fois l'ensemble des caractéristiques suivantes :

. Utilisation de plantes fraîches.
. Contenu intégral de la drogue avec tous les principes actifs.
. Respect du potentiel enzymatique vital de la cellule végétale.



PROCÉDÉ DE FABRICATION DES S.I.P.F.

Figure nº 7



CONCLUSION

L'artichaut est une drogue remarquable, c'est l'exemple typique d'une plante médicinale où il n'existe pas un principe actif unique, mais un ensemble de constituants qui associés dans des proportions convenables possèderont une grande activité diurétique et cholérétique, capable d'assurer "un essorage de l'éponge hépatique" (BREL 1930).

Les propriétés de l'artichaut sont multiples et comme nous l'avons vu précédemment, elles ont été étudiées par de très nombreux auteurs . Peut-être a-t-on négligé l'importance des éléments minéraux présents, n'ont-ils pas en effet un rôle dans l'activité diurétique de cette plante ?

Il ne faut jamais "perdre de vue" que les propriétés de la feuille d'artichaut dépendent tout particulièrement des conditions et du moment de la récolte de la drogue. En effet, la composition est très fragile et toutes les feuilles abimées doivent être rejetées. Les méthodes de conservation sont elles aussi très importantes.

La "cynarine" est essentiellement cholérétique, mais elle exerce aussi, comme la silymarine du Chardon-Marie, une action régénératrice de la cellule hépatique. Elle est en outre hypocholestérolémiante et agit dans la cholélithiase et l'artériosclérose.
La cynaropicrine, comme d'autres guaïanolides des Asteraceæs possède également des propriétés antitumorales.
La feuille d'artichaut contient de nombreux acides : les acides dérivés de l'acide caféique (comme l'acide caféyl - 3 quinique = acide chlorogénique), l'acide hydroxyméthylacrylique (H.M.A.), mais aussi les acides malique, citrique, succinique... Ce "bloc acide" possède une activité

hépatorénale (cholérétique et diurétique) potentialisée d'ailleurs par les autres constituants tels que les sels (de potassium surtout), et les flavonoïdes (hétérosides du lutéolol).

Si l'utilisation de la drogue sous la forme de plante sèche est de plus en plus rare de nos jours, en raison de l'amertume désagréable, on notera l'apparition de gélules de poudre de plante qui pallient cet inconvénient, et d'autre part de nouvelles formes galéniques : nébulisats eux-mêmes présentés en gélules et suspension intégrale de plante fraîche d'artichaut (S.I.P.F.).
Ces formes permettront probablement un nouvel essor thérapeutique de cette plante.

Autre plante d'origine méditerranéenne, l'olivier était autrefois considéré comme antiscorbutique.
Actuellement, l'olivier est recommandé pour des propriétés antipyrétique et hypoglycémiante modestes qui semblent dues à l'oleuropéoside, mais il serait toutefois interessant de vérifier ces actions. L'olivier possède également des effets antihypertenseur, antiarythmique et spasmolytique.

L'effet antihypertenseur a été confirmé, le mécanisme d'action serait du à un blocage du cuivre dans les enzymes gouvernant le métabolisme des catécholamines et interviendrait aussi dans la régulation de la glycémie.

Une analyse pharmacologique partielle suggère l'existence d'un double mécanisme d'action, à la fois central et périphérique. Lors de l'étude sur le Chat anesthésié, on observe que les centres vagaux ne sont pas concernés par l'action, les effets périphériques sont mis en évidence par l'observation d'une action nicotinique sur l'intestin isolé de Lapin ; enfin, est montrée une action antispasmodique de mécanisme direct.

En 1982, IFANSYAH montre d'autre part que l'oleuropéoside inhibe la synthèse et la libération des prostaglandines (Pg) par le coeur isolé de Lapin. En effet, l'oleuropéoside antagonise de façon compétitive les récepteurs de la Pg E_2 dans la musculature lisse.

Dans le cas de l'olivier, l'administration de formes galéniques nouvelles (Poudre de plante, nébulisats...) semble, comme pour l'artichaut, souhaitable car nous pouvons émettre l'hypothèse de l'existence de principes actifs antihypertenseurs autres que l'oleuropéoside dans la feuille d'olivier.

L'intérêt de l'olivier est évident et de nombreuses recherches (sur les alcaloïdes en particulier...) s'avèrent nécessaires afin de clarifier l'activité réelle de la feuille d'olivier dans l'hypertension.
La Paix symbolisée par le rameau d'olivier était-elle déjà en relation avec l'action antihypertensive (donc calmante et apaisante) de ses feuilles ?

Les connaissances actuelles portant sur les feuilles d'artichaut et d'olivier devront servir de point de départ à de nouvelles interrogations sur ces deux plantes : sur l'activité hypocholestérolémiante et antiathéromateuse de l'artichaut, sur l'action cytostatique de la cynaropicrine..., sur la nature exacte de l'activité de l'oleuropéoside, sur les"alcaloïdes du quinquina" existant dans la feuille d'olivier...